



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

TERAPÊUTICA MOLECULAR NOS TUMORES OROFARÍNGEOS

Mónica Filomena Ferreira de Sousa

MAIO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Terapêutica Molecular nos Tumores Orofaríngeos

Mónica Filomena Ferreira de Sousa

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinha Cabrita Simão

Maio'2019

Resumo

Os tumores da orofaringe e cavidade oral integram o conjunto de neoplasias denominadas de tumores da cabeça e pescoço, apresentando importante morbidade e mortalidade. Na última década, tem-se verificado uma mudança no paradigma da sua etiologia, com consequente revisão diagnóstica e abordagem terapêutica. Em causa, encontramos o Vírus do Papiloma Humano (HPV), um dos principais motivos pelo um aumento significativo do número de casos de tumores da orofaringe associados a este fator. Em contrapartida, temos observado uma diminuição da sua incidência associada ao tabaco e álcool. Atualmente, dispomos de um conjunto de opções terapêuticas, nomeadamente a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que apresentam um conjunto de efeitos adversos que motivam a procura de opções terapêuticas menos invasivas, mais eficazes e com menores efeitos adversos. A terapêutica molecular vem atender estes requisitos, apresentando potencial terapêutico comprovado com importante impacto na sobrevida e qualidade dos doentes, tratando-se de uma área em desenvolvimento, com descobertas de adicionais mecanismos fisiopatológicos e consequentes novos alvos terapêuticos. É o objetivo deste artigo de revisão, a discussão dos principais alvos terapêuticos moleculares mais conhecidos e promissores no tratamento dos tumores orofaríngeos.

Abstract

Oral cavity and oropharyngeal tumors integrate the neoplastic group called Head and Neck Cancer, and are responsible for significant morbidity and mortality rates. In the last decade, we have been seeing a shift in its etiologic factors, leading to a diagnostic and therapeutical approach re-assessment, for which the Human Papillomavirus (HPV) is the main cause. While we have observed a decrease in oropharyngeal cancer incidence associated with alcohol and tobacco consumption, there is a significant increase when associated with HPV. Currently, the therapies options, such as surgery, radiotherapy and chemotherapy, that we have, results in a set of side effects, that warrants the search for alternate therapies options that are less invasive, more effective and with less adverse effects. Molecular targeted therapies revealed to be promising in this field, with demonstrated significant impact in overall survival and quality of life, and are currently under constant search and development, with new findings every year regarding new

physiopathology mechanisms and new therapeutics targets. It is the goal of this review to discuss the best known and promising molecular targeted therapies in the treatment of oropharyngeal cancer.

Palavras-chave: tumores orofaríngeos; terapêutica molecular; EGFR; cetuximab; erlotinib.

Keywords: oropharyngeal tumors; molecular therapie; EGFR; cetuximab; erlotinib.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL).

Índice

Introdução.....	6
Avaliação e Terapêutica na Atualidade.....	8
Terapêutica Molecular.....	10
<i>EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)</i>	10
<i>Inibidores da Tirosina-Cinase</i>	11
<i>VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)</i>	13
<i>Via de Sinalização PI3K/AKT/mTOR</i>	14
<i>PD – Programmed Death Receptor 1</i>	15
Tumores Orofaríngeos e HPV.....	16
Conclusão.....	17
Agradecimentos.....	18
Bibliografia.....	19

Introdução

A doença oncológica da cabeça e pescoço não é considerada uma patologia específica, mas sim uma entidade que engloba diversos tipos de tumores com origem em várias estruturas anatómicas, que apresentam uma morbilidade e mortalidade importantes, dos quais 90% são representados por carcinomas pavimento-celulares (doravante CPC), sendo esta a sexta neoplasia mais frequente, e a nona mais fatal a nível mundial.¹

Os locais mais comuns de tumores da cabeça e pescoço incluem a cavidade oral, a cavidade nasal, a laringe, hipofaringe e a orofaringe, e encontram-se comumente associados a factores de risco como o álcool, tabaco, infeção por Vírus do Papiloma Humano (doravante HPV), entre outros, sendo que se tem verificado, nas últimas décadas, uma redução na incidência desta patologia nos doentes mais idosos, e, em particular, quando associada aos consumos de álcool e de tabaco. No entanto, tem-se observado um aumento da sua incidência nos tumores associados a infeção por HPV, em particular, nos tumores da orofaringe e cavidade oral, e em doentes cada vez mais jovens.²

Anualmente, estima-se que haja uma incidência de cerca de 275,000 novos casos de tumores orofaríngeos e da cavidade oral a nível mundial, sendo que os países mais afetados serão o sul e sudeste da Ásia, nomeadamente Sri Lanka, Índia, Paquistão e Tailândia (Figura 1), e os países mais afetados da Europa a França, Hungria, Eslováquia e Eslovénia. Portugal encontra-se numa situação intermédia em relação ao resto da Europa.³

De acordo com os últimos estudos epidemiológicos efetuados nos Estados Unidos da América (doravante EUA) em 2015, estima-se que houve uma redução em 50% dos CPC associados ao consumo de tabaco e de álcool, enquanto que se verificou um aumento de 225% dos CPC HPV positivos. Se se continuar a observar esta tendência, espera-se que, até ao ano 2020, os CPC ultrapassem a incidência do carcinoma cervical HPV positivo (Gráfico 1).⁴ Outro estudo efetuado nos EUA em 2017, revela que 70% dos carcinomas orofaríngeos estão relacionados com a infeção por HPV.⁵ Um dado observado concomitantemente com o aumento da incidência dos carcinomas orofaríngeos HPV positivos, é o aumento da incidência de doentes jovens, com idade inferior a 45 anos, diagnosticados com esta patologia. Os padrões demográficos revelam que existe uma prevalência de doentes do sexo masculino, não fumadores, não alcoólicos e com bom

estatuto socio-económico, associando-se este dado com a mudança de comportamentos sociais, nomeadamente comportamentos sexuais.²

A emergência da infeção por HPV como fator etiológico na patologia dos carcinomas orofaríngeos, levou a uma revisão desta entidade, com a consequente constatação de que os doentes apresentam melhor prognóstico, melhor resposta à terapêutica e menor percentagem de recidiva na presença deste fator. No entanto, doentes fumadores com patologia tumoral HPV positiva, têm pior prognóstico, sendo a taxa de sobrevivência nestes doentes similar à taxa dos doentes com patologia tumoral HPV negativa.⁶ Esta tendência levou a uma mudança do paradigma da abordagem diagnóstica e, principalmente, terapêutica, com consequente revisão dos protocolos existentes, e investigação de novas terapêuticas, com particular ênfase em abordagens não invasivas.⁷



Figura 1 – Distribuição mundial da prevalência dos tumores da cabeça e pescoço – in Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45 (4-5) : 309-316. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.

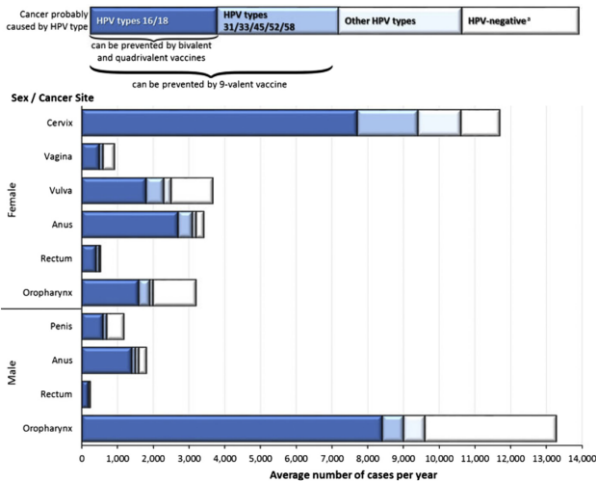


Gráfico 1 – Número de casos anuais de cancro por região anatómica nos EUA – in Verma, V., Simone, C. B., & Lin, C. (2018). Human papillomavirus and nasopharyngeal cancer. *Head and Neck*, 40(4), 696–706. <https://doi.org/10.1002/hed.24978>

Avaliação e Terapêutica na Atualidade

Atualmente, existem várias guidelines e protocolos que nos orientam nos procedimentos a realizar após a detecção clínica e/ou imagiológica de uma lesão neoplásica. As guidelines mais recentes, revistas em janeiro de 2019, da *National Comprehensive Cancer Network*, salientam a importância da realização da história da doença atual completa, com particular destaque na quantificação de hábitos alcoólicos e/ou tabágicos, bem como, a possível exposição ao HPV, numa primeira abordagem. Após a colheita da história clínica do doente, são recomendadas a realização das seguintes etapas: 1) exame físico completo da cabeça e pescoço, complementada com avaliação endoscópica e biópsia da lesão neoplásica, se possível; 2) avaliação imagiológica da lesão através de Tomografia Computorizada, Ressonância Magnética e/ou Ultrassonografia; 3) ponderar a realização de Tomografia por Emissão de Positrões (doravante PET-*scan*) com 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glicose (doravante 18-FDG); 4) avaliação dentária; 5) aconselhamento nutricional e terapia da fala; 6) teste de rastreio de HPV; e 7) referenciar a consulta multidisciplinar.

O principal objetivo de qualquer tratamento não se trata apenas da cura e aumento da taxa de sobrevivência, mas também conciliar a preservação dos órgãos envolvidos e a sua função. Atualmente, a terapêutica a eleger depende de vários condicionantes, nomeadamente o estadiamento inicial do tumor, o qual é efetuado de acordo com a Classificação TNM, em que a patologia se encontra categorizada de acordo com a extensão anatómica do tumor (T), com o envolvimento regional de gânglios linfáticos (N) e com a presença de metástases à distância (M). Consoante esta classificação, é ponderado o regime terapêutico mais adequado ao doente.⁸

A terapêutica convencional nos tumores orofaríngeos presentemente, e segundo as guidelines da *National Comprehensive Cancer Network* revistas em janeiro de 2019, são a cirurgia e radioterapia ou quimioterapia, sendo os agentes mais comumente utilizados combinações de cisplatina ou carboplatina com 5-fluoruracilo (5-FU), em que a escolha da estratégia terapêutica dependerá não só do estadiamento, bem como da ressecabilidade, localização do tumor e a viabilidade de abordagem que visem a preservação da função de órgão.⁹ A cirurgia com ou sem radioterapia *standard* apresenta uma taxa de sobrevivência em 5 anos entre os 40% e os 50% nas últimas três décadas, sendo que nos estadios I e II constata-se uma taxa de cura superior a 70%.¹³ A cirurgia é a primeira opção terapêutica quando estamos perante um tumor que apresenta pouca

invasão, no entanto, nos tumores HPV positivos, a terapêutica com radioterapia apresenta melhor resposta, com menor impacto funcional em relação à cirurgia, pelo que se trata do método pretendido.¹⁰

Os estadios III e IV requerem uma abordagem multiterapêutica, com a complementação de radioterapia e/ou quimioterapia à cirurgia, dependendo do risco de reincidência, os quais incluem: margens positivas dos tecidos excisados, pouca diferenciação do tumor e invasão linfática ou metástases. No entanto, as taxas de sobrevivência e cura são marcadamente inferiores em relação aos estadios mais precoces, e, adicionalmente, verifica-se uma maior incidência de efeitos adversos da terapêutica, com particular destaque para a toxicidade da quimioterapia sistêmica, que incluem, dermatite, disfagia, bem como leucopenia e trombocitopenia.¹¹

Neste contexto, surge a terapêutica molecular, discutida mais adiante, e a Radioterapia de Intensidade Modulada (doravante IMRT), que se baseia na distribuição de doses não uniformes de radioterapia na superfície tumoral pretendida com recurso a algoritmos digitais, permitindo minimizar os efeitos adversos locais e sistêmicos, nomeadamente recurso a gastrostomia, mucosite e xerostomia, uma vez que apresenta menor toxicidade.¹²

Terapêutica Molecular

Atualmente, o advento da investigação da terapêutica nos tumores orofaríngeos concentra-se na terapêutica molecular, a qual reflete o desenvolvimento dos conhecimentos e compreensão da biologia molecular e genética do cancro, nomeadamente sobre as estruturas moleculares e vias de sinalização da oncogénese e de crescimento tumoral. Não só permite direcionar a terapêutica para as células cancerígenas, como também diminuir a incidência e gravidade dos efeitos adversos, tendo sido utilizada na última década com sucesso no tratamento de vários tumores sólidos, inclusive nos tumores orofaríngeos. No entanto, ressalva-se que ainda são encontrados inúmeros desafios no que diz respeito à seleção dos indivíduos elegíveis ao tratamento, bem como no que diz respeito às variações individuais e mutações tumorais.¹⁴

Neste artigo de revisão irão ser discutidos os principais alvos terapêuticos moleculares mais conhecidos e promissores no tratamento dos tumores orofaríngeos, nomeadamente: 1) EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*); 2) VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) e VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*); 3) componentes de vias de sinalização intracelulares associadas com PI3K (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*), AKT (*serine/threonine-specific protein kinase*), mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (doravante via PI3K/AKT/mTOR); 4) PD-1 (*programmed death receptor 1*).

EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*)

Uma característica comum nos tumores orofaríngeos é a elevada expressão do EGFR, podendo ser encontrada em cerca de 90% dos tumores orofaríngeos. Trata-se de uma proteína trans-membranar pertencente à família dos receptores das tirosina-cinases, cuja função é a ativação de vias intracelulares, entre elas a via PI3K/AKT/mTOR, que conduzem à proliferação, angiogénese, migração e resistência à apoptose das células tumorais. Encontra-se, assim, diretamente associado ao crescimento tumoral, como também à radioresistência, sendo considerado um importante fator de mau prognóstico.¹³

¹⁴ Dada a sua elevada expressão e clara ligação à oncogénese, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais com capacidade de ligação ao domínio extra-celular do EGFR e consequente inibição das vias nos quais está integrado.

O cetuximab é um anticorpo monoclonal aprovado desde 2006 pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos EUA e pela EMA (*European Medicines Agency*) na Europa, para o tratamento de tumores orofaríngeos, bem como um dos mais conhecidos e estudados. Além do mecanismo de ação inibitório primário referido, crê-se que o mesmo seja capaz de sinalizar as células cancerígenas, levando à sua destruição, através de uma resposta imunitária adequada via *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC).¹³ Diversos estudos relativamente à terapêutica com cetuximab evidenciaram uma redução da mortalidade nos indivíduos tratados com terapêuticas monoclonais dirigidas ao EGFR em adição às terapêuticas *standard*, bem como a eficácia da combinação entre cetuximab e radioterapia na diminuição de recidivas.^{15, 16} Adicionalmente, os tumores HPV positivos apresentam melhor resposta à terapêutica com cetuximab, com uma taxa de sobrevivência aos 3 anos de 87%, quando comparado com uma taxa de 57% nos doentes com tumores HPV negativo.¹⁷ Contudo, a sua utilização também se correlacionou com um aumento de toxicidade, traduzido por *rash* cutâneo, tendo-se constatado associação diretamente proporcional entre o grau de severidade do rash cutâneo e a resposta à terapêutica, passando a ser considerado um fator preditivo da resposta à terapêutica com cetuximab.¹⁸

No entanto, o EGFR apresenta várias mutações e polimorfismos descritos que afetam a resposta dos indivíduos ao tratamento, com resistências à terapêutica verificadas, sendo esta a maior desvantagem deste fármaco. Mais estudos do mecanismo oncogénico e expressão deste receptor são necessários, assim como a procura de novas moléculas dentro dos anticorpos monoclonais dirigidos ao mesmo receptor, de que são exemplos o panitumumab, o nimotuzumab e o zalitumumab, que se encontram ainda em fase de estudo. De destacar dos estudos já realizados, o panitumumab aparenta estar associado com o aumento de sobrevida nos doentes com tumores da cabeça e pescoço HPV negativos, e o nimotuzumab aparenta ter eficácia nos doentes com tumores em estadios mais avançados e HPV independente, mas ambos carecem de mais investigação.¹³

Inibidores da Tirosina-Cinase

Os receptores da tirosina-cinase, dos quais se destaca o EGFR, são um alvo terapêutico em crescente investigação, que apresentam frequentemente mutações deletórias ativadoras da sua função, encontrando-se a mais conhecida envolvida na

neoplasia de não pequenas células do pulmão, bem como maior incidência no sexo feminino e em doentes não fumadores. No entanto, ainda se sabe muito pouco sobre as mutações envolvidas na carcinogénese dos tumores orofaríngeos, pelo que nenhum fármaco da classe dos inibidores da tirosina-cinase foi ainda aprovado pela FDA e EMA no seu tratamento. Não obstante, estudos têm sido realizados sobre a utilização dos inibidores da tirosina-cinase nos tumores pavimento celulares da cabeça e pescoço, dos quais se destacam o gefitinib e o erlotinib.¹³

Tanto o gefitinib como o erlotinib têm mostrado eficácia equiparável com o cetuximab nos estudos *in vitro*, sugerindo inclusive boa resposta em tumores com menor resposta a cetuximab.¹⁹ No entanto, um estudo randomizado de fase III do *Eastern Cooperative Oncology Group* revelou que a utilização de gefitinib em conjunto com docetaxel, um agente quimioterápico, não apresentou melhoria clínica em doentes com tumor orofaríngeo recidivante ou metastático, quando comparado com o docetaxel em monoterapia. Em contrapartida, um estudo em fase II que usou erlotinib com cisplatina e radioterapia obteve boa resposta, sem aumento da toxicidade, apesar de não aumentar significativamente o tempo de vida livre de doença e tempo de sobrevivência.²⁰

Outros inibidores de tirosina-cinase em estudo com resultados positivos são o lapatinib e o afatinib. O lapatinib é um inibidor dos receptores EGFR e HER2 que se encontram sobrerregulados nos tumores orofaríngeos, cujo estudos preliminares demonstraram um aumento do tempo de vida livre de doença em tumores HPV negativos em combinação com quimio e radioterapia.²¹ Um estudo conduzido por Weiss et al. em 2016, demonstrou a menor toxicidade deste fármaco em relação à terapêutica *standard* com cetuximab e quimioterapia, apesar de sugerir estudos adicionais para a sua corroboração.²¹ Outros estudos realizados têm vindo a sugerir a maior atividade deste inibidor em tumores HPV positivos, mas ainda não podemos afirmar este facto, carecendo de mais investigação.^{22, 23}

O afatinib é um inibidor tirosina-cinase irreversível indicado como fármaco de primeira linha nos tumores de não pequenas células do pulmão avançado ou metastizado.¹³ Um estudo de fase II revelou eficácia clínica equiparável ao cetuximab na terapêutica de tumores pavimento celulares da cabeça e pescoço recidivantes, estando atualmente a ser avaliado em estudos de fase III como adjuvante de quimioterapia.²⁴ De salientar que, apesar de apresentarem resultados positivos no que concerne aos tumores da cabeça e pescoço, são necessários mais estudos para demonstrar o seu potencial terapêutico.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

O *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) é uma proteína produzida pelo endotélio cuja principais funções são a estimulação da angiogénese, aumento da permeabilidade vascular e ativação do sistema imunitário pelo recrutamento de polimorfonucleares, encontrando-se envolvido também nos processos de migração celular e formação de metástases. Um dos principais estímulos para a sua ativação é a hipóxia, que se encontra presente nas regiões necrosadas e hipóxicas dos tecidos tumorais. Vários estudos realizados demonstram que a reduzida sensibilidade à radioterapia e, consequente progressão tumoral, encontra-se associada à estimulação da angiogénese pela necrose tumoral induzida pela terapêutica anti-neoplásica.²⁵

A importância da inibição da sua ativação na supressão tumoral torna-se evidente, uma vez que a elevada expressão do receptor VEGF nos tumores orofaríngeos é significativa e associa-se a um pior prognóstico. Existem várias estratégias terapêuticas a serem estudadas neste momento, sendo as terapêuticas moleculares mais utilizadas o bevacizumab, sorafenib, sunitinib e o vandetanib.

O bevacizumab, um anticorpo monoclonal que inibe a ligação ao recetor VEGF, é responsável por inibir a angiogénese e facilitar a penetração de outros agentes quimioterápicos nos tecidos tumorais através da diminuição da permeabilidade vascular. Este anticorpo monoclonal, para além da ação já descrita, aparenta aumentar ainda a sensibilidade dos tumores da cabeça e pescoço à radioterapia, através de mecanismos ainda não esclarecidos, como evidenciado por estudos efetuados sobre o seu mecanismo de ação. Presentemente, outros estudos estão a ser realizados no sentido de avaliar a sua administração conjunta com outros agentes quimioterápicos, bem como com outros agentes moleculares. Dos resultados já publicados, destaca-se a ação conjunta do bevacizumab e do erlotinib, bem como do bevacizumab como adjuvante de quimioterapia, que resultaram em resultados positivos sobre a sua eficácia. A associação entre o bevacizumab e o cetuximab revelou ausência de eficácia nos tumores recidivantes.^{26, 27}

O sorafenib apresenta um mecanismo de ação distinto dos restantes fármacos da sua classe, uma vez que induz autofagia das células neoplásicas através da inibição do processo de reparação celular. Existem estudos que revelam o seu efeito anti-tumoral em esquemas combinados com quimioterapia, mas carece de mais investigação, estando

aprovado no tratamento de estadios tardios das neoplasias renal, hepatocelular e tireoideia.^{28, 29}

Relativamente ao sunitinib e ao vandetanib, ambos revelaram resultados encorajadores quando em esquemas combinados com cetuximab, no caso do sunitinib, e com quimioterapia e radioterapia, no caso do vandetanib. No entanto, quando aplicados em monoterapia, revelaram pouca eficácia, encontrando-se ambos ainda em estudo relativamente ao seu potencial terapêutico nos tumores da orofaringe.^{30, 31}

Via de Sinalização PI3K/AKT/mTOR

A via de sinalização intracelular PI3K/AKT/mTOR pode ser ativada de diversas maneiras, destacando-se a ativação através da ligação do receptor EGFR, e através do receptor *insulin-like growth factor 1*, levando à estimulação da proteína PI3K, a qual, por processo de fosforilação, ativa a AKT, contribuindo, por sua vez, na ativação da proteína chave da via, mTOR. Esta é proteína responsável pela regulação e proliferação celular, tendo sido detetada a sua sobrerregulação em numerosos tipos de tumores, incluindo os tumores orofaríngeos, encontrando-se implicada na resistência à apoptose de células cancerosas e sua consequente proliferação, sendo considerada um potencial marcador prognóstico.³²

Existem dois tipos de inibidores mTOR, os de primeira e os de segunda geração. Relativamente aos de primeira geração, são derivados da rapamicina, um antibiótico macrólido, que atua através da formação de um complexo proteico com afinidade na ligação com mTOR, dos quais se destacam o temsirolimus e o everolimus. O temsirolimus encontra-se atualmente aprovado pela FDA na terapêutica do cancro renal, tendo sido demonstrado *in vitro* e *in vivo* – em excertos – por vários estudos, o seu papel inibitório na proliferação dos tumores da cabeça e pescoço, especialmente nos que apresentam elevada expressão de EGFR ou resistência ao cetuximab, incluindo os tumores orofaríngeos.^{33, 34} O everolimus, para além de estar indicado na terapêutica do cancro renal, encontra-se também indicado como terapêutica imunossupressora na prevenção de rejeição após transplantação de órgãos, apresentando resultados anti-tumorais positivos no tratamento dos tumores da cabeça e pescoço.¹³

Contudo, o temsirolimus tem apresentado pouca tolerância em alguns estudos, estando ainda a decorrer vários estudos a fim de averiguar o seu perfil de segurança destes

dois fármacos, em especial como terapêutica adjuvante do cetuximab e quimioterapia. Os inibidores de segunda geração, dos quais incluem Torin1, PP242 e PP30, são ainda pouco conhecidos uma vez que ainda não foi avaliada a sua eficácia nos tumores da cabeça e pescoço.^{13, 33}

PD – Programmed Death Receptor 1

Os tumores da cabeça e pescoço, bem como os tumores pulmonares, do cólon, renais, da mama, da bexiga e alguns tipos de melanoma apresentam elevada expressão comprovada do imunoreceptor PD-1. Este encontra-se nos linfócitos B e T, células dendríticas e monócitos, e tem vindo a ganhar destaque nas terapêuticas moleculares pelo seu potencial valor como alvo terapêutico já comprovado com sucesso no tratamento do melanoma e cancro pulmonar. Neste contexto, estão a decorrer diversos estudos sobre a sua aplicação nos tumores da cabeça e pescoço, inclusive nos tumores orofaríngeos, com resultados satisfatórios.³⁵

O receptor PD-1 encontra-se envolvido na imunorregulação. A sua ativação leva à diminuição da produção de citocinas que promovem a sobrevivência celular e, em contrapartida, leva ao aumento da síntese de interleucinas, contribuindo para a supressão da resposta inflamatória. Uma estimulação prolongada deste receptor leva à sua expressão elevada, com consequente disfunção dos mecanismos anti-tumorais envolvidos na infiltração e migração linfocitária, tendo em conta a imunossupressão que estimulam.^{13,}

35

Presentemente, os anticorpos em estudo que revelam maior potencial terapêutico nos tumores orofaríngeos são o pembrolizumab e o nivolumab. Em agosto de 2016, a FDA aprovou o uso do pembrolizumab nos tumores pavimento celulares da cabeça e pescoço recidivantes ou metastáticos após quimioterapia, no seguimento de um estudo com eficácia clínica estatisticamente relevante. Em novembro do mesmo ano, o nivolumab foi também aprovado também pela FDA com a mesma indicação terapêutica que o pembrolizumab, após outro estudo clínico com eficácia e melhoria clínica no tempo de sobrevida nos doentes tratados com nivolumab. De destacar que os resultados destes estudos são independentes do *status* da infeção por HPV, havendo neste momento outros estudos clínicos com o intuito de corroborar estes dados e avaliação da sua aplicação em esquemas combinados de terapia.^{36, 37}

Tumores Orofaríngeos e HPV

Os tumores orofaríngeos HPV positivos são agora reconhecidos como um subtipo distinto de tumores da cabeça e pescoço, cuja patogénese e progressão ainda não se encontra completamente conhecida, requerendo mais investigação. Do que se conhece relativamente aos mecanismos de carcinogénese do vírus HPV nos tumores orofaríngeos, crê-se que este persiste e programa-se no epitélio reticulado das glândulas linguais e palatinas, onde é expressado o receptor PD-1, que suprime a resposta imunológica por parte dos linfócitos T.⁵

A atividade oncogénica do vírus HPV relaciona-se com a expressão das oncoproteínas virais E6 e E7, tendo-se tornando num alvo promissor de investigação, nomeadamente a vacinação profilática e terapêutica, com o HPV tipo 16 mais comumente associado a lesões neoplásicas nos tumores orofaríngeos.³⁸ Atualmente, duas vacinas estão aprovadas pela FDA nos EUA, a Gardasil® e Cervarix®, ambas abrangendo o serotipo 16, contudo estas foram designadas com vista a relação entre HPV e o cancro cervical. Tendo em conta as diferenças na epidemiologia da infeção por HPV oral e cervical, e a inexistência de lesões pré-malignas na orofaringe, levantam-se questões sobre a eficácia destas vacinas nos tumores orofaríngeos, pelo se torna necessário mais investigação acerca do seu impacto sobre a incidência das neoplasias da cabeça e pescoço.³⁹

Um aspeto dos tumores orofaríngeos HPV positivos, tal como já discutido, é a melhor resposta terapêutica e prognóstica por estes apresentada, bem como aumento do tempo de sobrevida, com comprovada redução da mortalidade global em 52%, e redução da recidiva dos tumores da cavidade oral e orofaringe em 63%, face às neoplasias HPV negativas. Vários programas de *de-escalation* têm sido estudados com resultados positivos, permitindo a utilização de esquemas de radio e quimioterapia, assim como terapêuticas moleculares, menos intensivos, com conseqüente menor incidência de efeitos adversos.^{40, 41}

Conclusão

Os tumores da cavidade oral e da orofaringe têm vindo a mudar o paradigma dos tumores da cabeça e pescoço, tendo em conta o crescente número de casos ligados ao HPV. A sua deteção apresenta um papel importante como fator preditor da evolução da doença e prognóstico, permitindo a seleção de doentes que possam beneficiar de terapêuticas específicas e dirigidas. Apesar da existência de uma melhor resposta deste grupo à terapêutica preconizada e consequente possibilidade de *de-escalation* da terapêutica, os mecanismos da carcinogénese ainda não são bem conhecidos, sendo necessários mais estudos com o intuito de avaliar e desenvolver modalidades de tratamento e de prevenção futuras.

O desenvolvimento verificado nas terapêuticas moleculares relativamente a ambos os grupos de tumores orofaríngeos, traduz-se numa abordagem mais eficaz, dirigida e com menores efeitos adversos, com impacto positivo importante na qualidade e sobrevida dos doentes. Contudo, existem ainda limitações, muitas vezes ligadas aos resultados decepcionantes relacionados com estádios avançados da doença, e na heterogeneidade e complexidade molecular associada a estes tumores, bem como na seleção dos doentes para determinadas terapêuticas e protocolos de *de-escalation* no caso das neoplasias HPV positivas. A identificação de possíveis biomarcadores associados à evolução da doença e resposta ao tratamento, torna-se fulcral no desenvolvimento de terapêuticas moleculares específicas e dirigidas, crendo-se que as terapêuticas moleculares sejam o futuro da terapêutica da doença neoplásica.

A abordagem chave do futuro nos tumores orofaríngeos passa não só pela pesquisa de novas armas terapêuticas e aperfeiçoamento das terapêuticas já existentes, como também pela prevenção. Medidas de saúde pública que visem a sensibilização da população para a evicção de comportamentos de risco, como tabagismo, alcoolismo e comportamentos sexuais de risco, devem ser adoptadas. Adicionalmente, a vacinação adquire um papel fundamental na prevenção e possível tratamento dos tumores orofaríngeos HPV positivos, sendo necessários mais estudos específicos sobre o impacto das vacinas sobre este grupo neoplásico.

Agradecimentos

O autor agradece de forma especial a orientação e disponibilidade do Dr. Marco Simão, orientador do presente artigo de revisão, pelo apoio prestado na realização deste trabalho, e ao Professor Doutor Óscar Dias, regente da disciplina de Otorrinolaringologia, pela sua prontidão e auxílio durante o processo de redação, submissão e defesa do Trabalho Final de Mestrado.

Bibliografia

1. Vigneswaran N and Williams MD: Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26: 123-141, 2014
2. Hussein, A. A., Helder, M. N., de Visscher, J. G., Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., de Vet, H. C. W., & Forouzanfar, T. (2017). Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *European Journal of Cancer*, 82, 115–127. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.026>
3. Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4–5), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
4. Whang, S. N., Filippova, M., & Duerksen-Hughes, P. (2015). Recent progress in therapeutic treatments and screening strategies for the prevention and treatment of HPV-associated head and neck cancer. *Viruses*, 7(9), 5040–5065. <https://doi.org/10.3390/v7092860>
5. Verma, V., Simone, C. B., & Lin, C. (2018). Human papillomavirus and nasopharyngeal cancer. *Head and Neck*, 40(4), 696–706. <https://doi.org/10.1002/hed.24978>
6. Hamilton, D., Khan, M. K., O'Hara, J., & Paleri, V. (2017). The changing landscape of oropharyngeal cancer management. *Journal of Laryngology and Otology*, 131(1), 3–7. <https://doi.org/10.1017/S0022215116009178>
7. Cohen, R. B. (2014). Current challenges and clinical investigations of epidermal growth factor receptor (EGFR)- and ErbB family-targeted agents in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Treatment Reviews*, 40(4), 567–577. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.10.002>
8. Bertero, L., Massa, F., Metovic, J., Zanetti, R., Castellano, I., Ricardi, U., ... Cassoni, P. (2018). Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Archiv*, 472(4), 519–531. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2276-y>
9. Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M. (2013). Head and neck cancer: Causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79(2), 239–

247. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130041>
10. M., G.-G. (2016). Oropharyngeal cancer: an emergent disease? *Salud Publica de Mexico*, 58(2), 285–290. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618928011>
 11. Lee, Y. S., Johnson, D. E., & Grandis, J. R. (2018). An update: emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 23(4), 283–299. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1543400>
 12. Hoffmann, M., Saleh-Ebrahimi, L., Zwicker, F., Haering, P., Schwahofer, A., Debus, J., ... Roeder, F. (2015). Long term results of postoperative Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the treatment of Squamous Cell Carcinoma (SCC) located in the oropharynx or oral cavity. *Radiation Oncology*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0561-y>
 13. Kozakiewicz, P., & Grzybowska-Szatkowska, L. (2018). Application of molecular targeted therapies in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*, 15(5), 7497–7505. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8300>
 14. Howard, J. D., Lu, B., & Chung, C. H. (2012). Therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma: Identification, evaluation, and clinical translation. *Oral Oncology*, 48(1), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.09.013>
 15. Kkw, C., Am, G., Jc, W., Furness, S., Hv, W., & Wakeford, H. (2015). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers : targeted therapy and immunotherapy (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON, (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010341.pub2.www.cochranelibrary.com>
 16. Vermorken, J. B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kawecki, A., Rottey, S., ... Hitt, R. (2008). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 359(11), 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>
 17. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, *et al*: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35, 2010

18. Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R. K., ... Ang, K. K. (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology*, *11*(1), 21–28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70311-0)
19. Hartmann, S., Neckel, N., Seher, A., Mutzbauer, G., Brands, R. C., Linz, C., ... Müller-Richter, U. D. A. (2016). Erlotinib and gefitinib responsiveness in head and neck cancer cell lines—a comparing analysis with cetuximab. *Clinical Oral Investigations*, *20*(4), 759–769. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1566-5>
20. Martins, R. G., Parvathaneni, U., Bauman, J. E., Sharma, A. K., Raez, L. E., Papagikos, M. A., ... Hayes, D. N. (2013). Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized phase ii trial. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(11), 1415–1421. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.3299>
21. Harrington, K., Berrier, A., Robinson, M., Remenar, E., Housset, M., De Mendoza, F. H., ... Kumar, R. (2013). Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease. *European Journal of Cancer*, *49*(7), 1609–1618. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.023>
22. Weiss, J. M., Bagley, S., Hwang, W. T., Bauml, J., Olson, J. G., Cohen, R. B., ... Langer, C. (2016). Capecitabine and lapatinib for the 1st line treatment of metastatic/recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, *122*(15), 2–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.30067>
23. Fumagalli, I., Bibault, J.-E., Dugue, D., Vozenin, M.-C., Mondini, M., Deutsch, E., & Clemenson, C. (2015). Cytotoxic effect of lapatinib is restricted to human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *OncoTargets and Therapy*, 335. <https://doi.org/10.2147/ott.s68235>
24. Seiwert, T. Y., Fayette, J., Cupissol, D., del Campo, J. M., Clement, P. M., Hitt, R., ... Cohen, E. E. W. (2014). A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology*, *25*(9), 1813–1820. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu216>
25. Pham, I., Uchida, T., Planes, C., Ware, L. B., Kaner, R., Matthay, M. A., &

- Clerici, C. (2015). Hypoxia upregulates VEGF expression in alveolar epithelial cells in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 283(5), L1133–L1142. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00464.2001>
26. Liu, Y., Zhao, G., Xu, Y., Zhang, T., Chen, Z., Yan, G., ... Chen, T. (2018). Phase II Study of Adjuvant Chemoradiotherapy Using Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil before and after Intensity-modulated Radiotherapy with Concurrent Docetaxel in Patients with Completely (R0) Resected Gastric Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 41(7), 619–625. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000373>
 27. Vassilakopoulou, M., Psyrri, A., & Argiris, A. (2015). Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 51(5), 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.006>
 28. Yadav A, Kumar B, Teknos TN and Kumar P: Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by downregulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA repair proteins. *Mol Cancer Ther* 10: 1241-1251, 2011
 29. Chai, Y. D., Zhang, L., Yang, Y., & Su, T. (2014). Discovery of potential Serum Protein Biomarkers for Lymph-node Metastasis in Oral Cancer. *Wiley Online Library*, 55(March), 1–28. <https://doi.org/10.1002/hed>
 30. Bozec, A., Sudaka, A., Toussan, N., Fischel, J. L., Etienne-Grimaldi, M. C., & Milano, G. (2009). Combination of sunitinib, cetuximab and irradiation in an orthotopic head and neck cancer model. *Annals of Oncology*, 20(10), 1703–1707. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp070>
 31. Myers JN, Heymach JV, Lin H, Tran HT, Chen CR, Jimeno A, *et al*: Phase I study of vandetanib with radiation therapy with or without cisplatin in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 38: 439-447, 2016
 32. LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB and Dennis PA: Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: Effective combinations and clinical considerations. *Drug Resist Updat* 11: 32-50, 2008
 33. Schedel, F., Pries, R., Thode, B., Wollmann, B., Wulff, S., Jocham, D., ... Kausch, I. (2011). mTOR inhibitors show promising in vitro activity in bladder cancer and head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 25(3), 763–768. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1146>
 34. Bauman JE, Arias-Pulido H, Lee SJ, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, Howard

- J, Bishop J, Wang H, Olson GT, *et al*: A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 49: 461-467, 2013
35. Li, J., Wang, P., & Xu, Y. (2017). Prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in patients with head and neck cancer: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*, 12(6), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179536>
 36. Meister, A., Sukari, A., Seiwert, T. Y., Worden, F., Haddad, R., Wirth, L., ... Cheng, J. D. (2017). Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(14), 1542–1549. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.1524>
 37. Ferris, R. L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., ... Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal602252>
 38. Okami, K. (2016). Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 21(5), 827–835. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-1009-6>
 39. Guo, T., Eisele, D. W., & Fakhry, C. (2016). The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. *Cancer*, 122(15), 2313–2323. <https://doi.org/10.1002/cncr.29992>
 40. Arnaoutakis, D., & Sumer, B. D. (2017). Treatment Deintensification for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 24(12), 3463–3465. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6045-6>
 41. O’Rorke, M. A., Ellison, M. V., Murray, L. J., Moran, M., James, J., & Anderson, L. A. (2012). Human papillomavirus related head and neck cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 48(12), 1191–1201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.019>